

特表平7-503863

第1部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)4月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 B 5/14	3 1 0	8825-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)

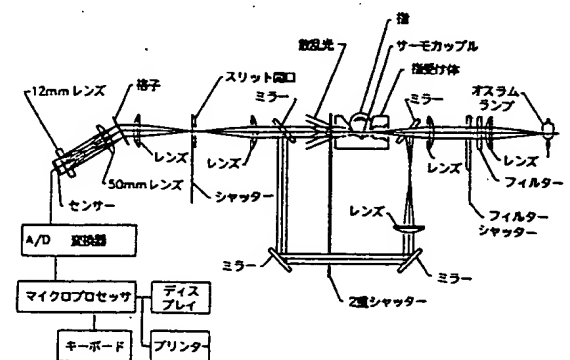
(21) 出願番号 特願平4-505445
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)2月28日
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)8月29日
 (86) 国際出願番号 PCT/CA92/00091
 (87) 国際公開番号 WO93/16629
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)9月2日
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), AU, CA, JP, KP, KR, RU, US

(71) 出願人 キャデル、テオドル・イー
 カナダ国、エヌ2エル・6シー1 オンタ
 リオ、ウォータールー、アパートメント
 902、シェイクスピア・ドライブ 200
 (72) 発明者 キャデル、テオドル・イー
 カナダ国、エヌ2エル・6シー1 オンタ
 リオ、ウォータールー、アパートメント
 902、シェイクスピア・ドライブ 200
 (74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外3名)

(54) 【発明の名称】 血液もしくは組織の各種成分の濃度を決定するための非侵襲性装置並びに方法

(57) 【要約】

人間や動物のような生き物の血液の濃度レベルを連続的にモニターするための非侵襲性の装置並びに方法は、広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を具備する。この光は、指、耳たぶもしくは他の部分のような生き物の一部を透過もしくは反射する。そして、光は、格子もしくはプリズムにより種々の成分に分離され、近赤外線バンドがリニアアレイ検出器上にフォーカスされる。マイクロプロセッサは、光透過率 (T) を測定し、吸収率 ($\log 1/T$) を算出し、そして吸収率の二次導関数を算出するように、検出器の出力を利用する。計算式が、吸収率と二次導関数の測定値とを成分の濃度レベルに変換するように各成分に対して使用される。この装置は、鼓動間で測定値を取り、モニターされるサンプルの温度に対して調節するようにプログラムされている。この装置は、グリコース、コレステロール、血液ガス及び各種のイオンを含む、血液並びに組織の種々の成分のレベルを決定するのに使用され得る。この装置は、使用が簡単であり、いかなる物理的不快、皮膚刺激、感染を使用者に与えない。この装置は医療の使用もしくは





INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification⁵ : A61B 5/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 93/16629 (43) International Publication Date: 2 September 1993 (02.09.93)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/CA92/00091 (22) International Filing Date: 28 February 1992 (28.02.92) (71)(72) Applicant and Inventor: CADELL, Theodore, E. [CA/CA]; 200 Shakespeare Drive, Apartment 902, Waterloo, Ontario N2L 6C1 (CA). (74) Agent: SCHNURR, Daryl, W.; MacKinnon, Schnurr, 18 Weber Street West, P.O. Box 2607, Kitchener, Ontario N2H 6N2 (CA). (81) Designated States: AU, CA, JP, KP, KR, RU, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE).</p>		<p>Published <i>With international search report.</i></p>
<p>(54) Title: NON-INVASIVE DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING CONCENTRATIONS OF VARIOUS COMPONENTS OF BLOOD OR TISSUE</p> <div data-bbox="617 1113 1250 1533"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A non-invasive device and method for continuously monitoring concentration levels of blood constituents utilizes a polychromatic light source that emits light over a broad spectrum of wavelengths. The light is passed through, or reflected from, a part of the subject. That light is then separated into its various components by means of a grating, or prism, and the near infrared band is focussed onto a linear array detector. A microprocessor uses the output of the array detector to measure the light transmitted (T), calculate the absorbance ($\log 1/T$) and calculate the second derivative of the absorbance. A calibration equation is used for each constituent to be monitored to convert the absorbance second derivative measurements to a concentration level for that constituent. The device is programmed to take measurements between heart beats and to adjust for the temperature of the sample being taken. The memory in the microprocessor can be used to assist with record keeping and with dosage calculations.</p>		

家庭での使用として用いられ得、マイクロプロセッサのメモリーは、記録の保持と投棄の計算の補助として使用され得る。従来の非侵襲性の装置は、現在使用されている侵襲性の試験システムを取り換えるためには便利ではなくまた充分な精度を持っていない。

1. 人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性の装置において、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を具備し、この光はフィルターを通過して約650nmないし1250nmの領域に規制され、前記光源は安定化パワー源により駆動され、前記装置は生き物の一部が接触するようにして置かれるような形状の受け体を具備し、この受け体は外部光の侵入を防ぐ手段と、光源からの光のための、互いに一定間隔を隔てた入口と出口とを有し、前記生き物の一部が受け体と接触するように適当に置かれたときに、前記光源が駆動され、幾つかの異なる波長で前記領域内の光源からの光が同時に前記生き物の一部に指向されるように光源に対して配置され、前記装置は、前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集めるための手段と、この集められた光を、光の成分波長に分散させる手段と、幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段と、少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進する手段と、前記少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得る手段とを具備することを特徴とする。

2. 前記計算式は、同時に得られる実際の測定レベルに、

この装置により得られるスペクトルデータを適合させることにより導かれる請求項1の装置。

3. 前記他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進する手段は、集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方の反対の対数を取り、さらにこの反対の対数の二次導関数をとる請求項2の装置。

4. 前記集める手段は、アナログ-デジタル変換器に接続されたリニアアレイ検出器であり、この検出器は時がたつのに従って電荷を蓄積し、この電荷は変換器への出力により測定され、前記測定するための手段は前記電荷が所定の範囲に蓄積されたときに測定を果し、この所定の範囲はアナログ-デジタル変換器にとっての最大値に近い請求項2の装置。

5. 前記フィルターは約700nmないし1100nmの範囲に光を制限する請求項1、3もしくは4の装置。

6. 前記幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段は、リニアアレイ検出器とマイクロプロセッサとであり、このリニアアレイ検出器は分散された光が前記一部に指向され、集められた後に前記分散された光を受光し、前記マイクロプロセッサはリニアアレイ検出器に走査を果たさせ、前記検出器はマイクロプロセッサに測定を果たすために接続されている請求項1、3もしくは4の装置。

7. 前記集められた光を光の成分波長に分散させる手段は格子である請求項1、3もしくは4の装置。

8. 前記受け体と接触するように置かれた生き物の一部内

のパルスを検出するための手段と、結果が基礎とされる全ての測定がパルス間で行われるように、次のパルスの前にこれが続くパルスの測定を使用するように装置を制御する手段とを具備する請求項1、3もしくは4の装置。

9. 前記受け体と接触するように置かれた生き物の一部内のパルスを検出するための手段と、結果が基礎とされる全ての測定がパルスが出ている間に行われるように、パルスが出ている間に果たされる測定を使用するように装置を制御する手段とを具備する請求項1、3もしくは4の装置。

10. 前記受け体近くに位置する生き物の一部の温度を測定するし、この温度変化に基づいて測定を調節する手段を具備する請求項2の装置。

11. 前記生き物の一部は受け体の中に配置され、測定される光はこの一部を透過する請求項1、3もしくは4の装置。

12. 前記リニアアレイ検出器は256個の素子を有する請求項4の装置。

13. 前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で光を集めるための手段は複数のレンズである請求項1、3もしくは4の装置。

14. プレシスモグラフィック血圧をモニターしてパルスを検出する手段を具備する請求項1、3もしくは4の装置。

15. ソノグラムでパルスを検出する手段を具備する請求項4の装置。

16. エレクトロカーディオグラムでパルスを検出する手段を具備する請求項1、3もしくは4の装置。

17. 前記多色光源からの光が前記受け体を通る前に通るように多色光源と受け体間に配置されたコリメータを具備する請求項1、3もしくは4の装置。

18. 前記一部に指向された後の光を集める前記手段はレンズであり、このレンズはこの光をスリットにフォーカスするように向けられまた整形されており、この光はスリットを通過して第2のレンズに達して回折格子にコリメートされ、また前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段はリニアアレイ検出器であり、この検出器は測定を果たすマイクロプロセッサに供給され、コンピュータのソフトウェアにより前記測定値を変換するように制御され、前記混合物の少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、その結果を供給する請求項1、3もしくは4の装置。

19. 前記集める手段は、アナログーデジタル変換器に接続されたリニア検出器であり、この検出器は時がたつに従って電荷を蓄積し、この電荷は変換器への出力により測定され、前記測定するための手段は前記電荷が所定の範囲に蓄積されたときに測定を果たし、この所定の範囲はアナログーデジタル変換器にとっての最大値に近い請求項3の装置。

20. 前記測定は、前記電荷が変換器の最大値の約73%ないし85%になったときに行われる請求項4もしくは19の装置。

21. 前記幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段は、リニアアレイ検出器とマイクロプロセッサとであり、そして、

格子であり、光は、光の発散されたスペクトルをその長さに渡って遮るように配置されたホトダイオードアレイにより格子から集められる請求項25の装置。

28. 前記温度センサーは、約100ミリ秒の早い応答時間に設計されたサーモカップルであり、温度によるスペクトルの変位を補償するマイクロプロセッサを具備する請求項10の装置。

29. 幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段はリニアアレイ検出器とマイクロプロセッサとであり、そして、マイクロプロセッサの速度と一緒に幾つかの波長の同時の測定は、測定するための時間に起因し、分析される成分の数に依存して3ないし5分の範囲の結果を受ける請求項1、3もしくは4の装置。

30. 少なくとも2つの成分の各々のための計算式を使用することにより少なくとも2つの成分の検出を助長するように測定値を変換する手段を具備する請求項1、3もしくは4の装置。

31. 人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性的方法において、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を使用し、この光をフィルターを通過して約650nmないし1250nmの領域に規制し、幾つかの異なる波長で前記領域内の光を同時に前記生き物の一部に指向し、前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記

走査技術により装置内のノイズレベルを減じるための手段を具備し、このリニアアレイ検出器は約8ないし64回の繰り返し範囲に対して1秒当たり全スペクトルを走査し、そしてこの結果をマイクロプロセッサが平均化する請求項1、2もしくは3の装置。

22. 光ファイバーが光を前記一部に指向し、この光がこの一部に指向された後に光を集めるように使用されている請求項1、3もしくは4の装置。

23. 前記幾つかの異なる波長で光を集める手段は、複数の反射面である請求項1、3もしくは4の装置。

24. 前記集められた光を光の成分波長に分散させる手段はホログラフィック回折格子である請求項1、3もしくは4の装置。

25. 前記受け体は、一部が受け体と接触した状態で基準測定ができるように2重光線を受ける請求項1、3もしくは4の装置。

26. 測定され成分の濃度レベルは、コレステロール、アルコール、乳酸塩、二酸化炭素、窒素、コーチゾン、クレアチン、グリコソリット・ヘモクロビン、 Ca^{++} 、 K^{+} 、 Cl^{-} 、 HCO_3^{-} 、 HPO_4^{-} 、ケトン・ボディ、脂質、脂肪、尿素、アミノ酸、脂肪酸、並びに血液の酸素レベルのグループから、これに限定されることはないが、選定される請求項1、3もしくは4の装置。

27. 前記リニアアレイ検出器はホトダイオードアレイであり、前記集められた光を光の成分波長に分散させる手段は

領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集め、この集められた光を格子にコリメートさせ、この光をリニアアレイ検出器に分散し、この検出器は、幾つかの異なる波長で近赤外線領域の集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定し、リニアアレイ検出器を走査し、測定値をマイクロプロセッサに供給し、基準測定値セットをとり、少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進するように測定値を変換し、前記血液もしくは組織の少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得ることを特徴とする。

32. 前記他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進するように変換する測定は、透過率と反射率の少なくとも一方の反対の対数をとる、さらにこの反対の対数の二次導関数をとる測定である請求項31の方法。

33. 前記検出器に接続されたアナログーデジタル変換器を具備し、前記検出器は時がたつに従って電荷を蓄積し、この電荷は変換器への出力により測定され、そして、前記電荷が、変換器の最大値の約75%所定の範囲に蓄積されたときに測定を果たす工程をさらに具備する請求項31の方法。

34. 同時に得られる実際の測定レベルに装置を使用して得られるスペクトルデータを適合させることにより計算式を導く工程を具備する請求項31、32もしくは33の方法。

35. 前記検出器にはアナログーデジタル変換器が接続されており、またこの検出器は時がたつに従って電荷を蓄積

し、この電荷は変換器の出力により測定され、また、前記方法は、前記電荷が検出器の最大電荷の約75%内の所定の範囲に蓄積されたときに測定を果たす請求項32の方法。

36. 前記測定のために、前記電荷が変換器の最大値の約73%ないし85%になるように検出器の電荷を制御する工程を具備する請求項35の方法。

37. 前記光源からの光を約700nmないし1100nmの範囲に光を制限するフィルターを通す請求項31の方法。

38. 幾つかの異なる波長の光を同時に集め、測定するための手段はリニアアレイ検出器とマイクロプロセッサであり、迅速かつ連続して幾つかの測定をするようにマイクロプロセッサを使用して検出器を走査し、この結果をマイクロプロセッサで平均化する工程をさらに具備する請求項31、32、もしくは33の方法。

39. 生き物の一部内のパルスを検出する手段が設けられ、また、パルス間の測定をするように装置を制御する工程をさらに具備する請求項31、32、もしくは33の方法。

40. 生き物の一部内のパルスを検出する手段が設けられ、また、パルスが出されている間の測定をするように装置を制御する工程をさらに具備する請求項31、32、もしくは33の方法。

41. 検出器に接続されたマイクロプロセッサで生き物の一部内のパルスを検出する手段が設けられ、また、パルスに対して尾なぞ時間で測定のみがなされるようにマイクロ

プロセッサを制御する工程をさらに具備する請求項31、32、もしくは33の方法。

42. 約8ないし64回の繰り返し範囲に対して1秒当たり全スペクトルを走査するようにマイクロプロセッサを制御し、そしてこの結果をマイクロプロセッサで平均化する工程をさらに具備する請求項31、32、もしくは33の方法。

明 細 書

血液もしくは組織の各種成分の濃度を決定するための非侵襲性装置並びに方法

発明の背景

本発明は、光スペクトルの近赤外線領域の光を使用した、人間もしくは動物の血液成分の濃度レベルを連続的にモニターし測定するための方法並びに非侵襲性の装置に関し、特に、人体内の血液成分を連続的に、もしくは要求に応じてモニターするのに適した装置に関する。

従来の説明

患者の血液成分の濃度を非侵襲的にモニターするための装置は知られている。通常、センサーが、人体が免せられるガス内の成分の濃度、汗に含まれる成分の濃度、もしくは、涙、唾液、尿のサンプルのような人体内の流体に含まれる成分を体外で測定するために使用されている。また、代わって、血液成分は、耳たぶのような患者の身体の一部を通す放射線を使用して測定されている。

しかし、従来の幾つかの放射線測定装置は単一の波長のみの光を射出する放射線源を有し、かくして実際の使用に対して正確もしくは広く適用可能ではない。

他の従来の装置（例えば、パルス・オキシメトリー）は複数の光源をもっているものもあるが、測定波長は限られた数

（例えば、3つ）のみである。

米国のロビンソン特許No. 4, 975, 581号には、テストサンプルを通過した後の光が、それぞれが特有の透過波長を有する複数の光フィルターを通してコレクターと光学的にカップリングする広範囲のバンドのランプを使用した非侵襲性の装置が開示されている。このロビンソン特許は光源で幾つかの波長の光を使用することを示しているけれど、制限された数の波長の光のみが集められ、これら集められた波長の光のみが実際に異なる吸収を示す。

従来の幾つかの装置（例えば、米国のローセンタル特許No. 4, 286, 327号）は、透過波長光の範囲の強度変化と、強度分布との両者を測定する必要がある。さらに、幾つかの従来の装置は、連続的に高くなるもしくは低くなる波長で連続した測定をするように制御される。

また、従来の幾つかの装置は、他の患者の耳たぶと比較して本患者の耳たぶ（もしくは他の部分）の厚さの変化、もしくは患者の耳たぶ（もしくは他の部分）のサイズの変化、かくして、耳たぶ（もしくは他の部分）を流れる血液のパルスによる流路の長さを考慮してしていない。

また、従来の幾つかの装置は、患者相互の耳たぶ（もしくは他の部分）の温度変化、もしくは長時間の測定による患者の変動を考慮していない。

従来の幾つかの装置は、器具の光路に関連した身体の部分の配置の安定性の問題まで言及していない。測定操作の間に指中の血液の自由な循環が可能のように、入口地点と出口地

点との間の物理的距離を制御することが同様に重要である。

測定された身体の一部に照らす光は、代表的には異なる個体で変化する度合いに、また同じ個体で異なる時間で異なる度合いで散乱される。このような散乱に対しては許容範囲をとる必要がある。身体の一部に近接して配置される単一の検出器に基礎をなす器具はこの部分で跳ね返る光の一部のみを測定する。測定されない部分は、吸収による部分的ロス、並びに散乱による部分的ロスである。散乱による部分的ロスはカウントされず、この結果、吸収によりカウントされる光の部分を見積もるときにエラーを生じる。検出器が測定される身体部分から離れるのに従って、個々の測定がなされない限り散乱によるエラーが大きくなる。

既知の装置は、患者による血液成分濃度レベルの実際の測定に使用されるのに充分に正確ではなかったり、1つの成分のみの測定のために設計されて異なる成分のための測定には物理的に変更をしたり、測定結果を得るためには非常に長い時間を要したり、容易に使用できる形態にすることができなかつたり、同時に2つ以上の結果となる測定をすることができなかつたり、正確な結果を得るために充分な波長で測定結果を集めることができなかったり、結果を平均化することができなかつたり、広範囲に変化する特性の患者に使用されたときに充分な結果が得られなかつたりする。明らかに、もし装置が不正確な読取りをした場合には、例えば、インシュリン配薬のための投薬量を計算するために装置を使用する患者にとって悲惨な結果となる。非侵襲性の装置の基本的な要求は、

この光はフィルターを通して約650nmないし1250nmの領域に規制される。前記光源は安定化パワー源により駆動され、前記装置は生き物の一部が接触するような形状の受け体を具備する。この受け体は外部光の侵入を防ぐ手段と、光源からの光のための入口と出口とを有する。これら入口と出口との間の距離は一定である。前記受け体は、前記生き物の一部が受け体と接触するように適当に置かれたときに、前記光源が駆動され、幾つかの異なる波長で前記領域内の光源からの光が同時に前記生き物の一部に指向されるように、光源に対して配置されている。前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集めるための手段が設けられている。この集められた光を、光の成分波長に分散させる手段が設けられている。幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段が設けられている。少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進する手段が設けられている。さらに、前記少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得る手段が設けられている。

人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性的方法において、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を使用し、この光をフィルターを通して約650nmないし1250nmの領域に規制している。この方法は、幾つかの

広範囲に変化する特性の患者に対して正確かつ信頼性のある結果を生じ、この結果侵襲性技術を取り換えることができることである。従来の装置はこの要求を満たしていない。

もちろん、血液成分の測定の侵襲性技術は、一般的に使用されている。これら技術は、操作のためには苦痛をとめない、ときとして危険であり、高価となる。通常の処理は、血管から血液サンプルを得、そして各成分を個々に測定する複数の科学的処方を使用して、このサンプル病院でテストすることである。代わって、ホームグリコース・テストが、酵素に基礎をなす半透膜テスト片上に滴下され、所定の時間でインシュリン配薬と反応され得る指刺しを使用する。そして、この結果の可視色は標準カラーチャートと比較されるか、より正確で明瞭な分光技術により（例えば、反射率が）測定される。しかし、この技術の使用は感染の恐れがあり、ときには、これら侵襲性技術を使用したときには発疹ができる。

発明の要約

本発明の目的は、侵襲性技術と比べて高精度で好ましい結果を短時間で得ることのできる、1つの特別な成分の濃度レベルをモニターもしくは測定するため、または同時に幾つかの異なる成分の測定のための非侵襲性装置を提供することである。

人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性的装置は、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を具備する。

異なる波長で前記領域内の光を同時に前記生き物の一部に指向し、前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集め、この集められた光を格子にコリメートさせ、この光をリニアアレイ検出器に分散し、この検出器は、幾つかの異なる波長で近赤外線領域の集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定し、リニアアレイ検出器を走査し、測定値をマイクロプロセッサに供給し、基準測定値セットをとり、少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進するように測定値を変換し、前記血液もしくは組織の少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得ることを特徴としている。

図面の説明

本発明の好ましい実施例を示す図において、

図1は、血液成分の濃度レベルを非侵襲性的にモニターするための単一光線装置の基本的構成を示す概略図、そして

図2は、血液成分の濃度レベルを非侵襲性的にモニターするための2重光線装置の基本的構成を示す概略図である。

好ましい実施例の説明

電磁スペクトルの近赤外線領域は、一般に650nmないし2700nmのスペクトル領域と考えられている。この領域で観察される吸収バンドは、主として基本赤外線バンドの

組合わせとオーバートーンバンド（倍音帯）とである。この強度は、代表的には基赤外線バンドの強度の10分の1以下と非常に弱いけれども、これらバンドはスペクトル領域のうちほとんど全ての化学的種が有する特有の吸収バンドであるから、分析には適していると考えられている。近赤外線領域は、人間の組織において、組織を通る放射線の貫通量が正確な定量分析に十分な入射放射線の吸収減衰特性を有しているので、生診断に特に適している。

図1に示すように、血液成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性単一光線装置は、多色光の光源を有する。この光源は、近赤外線スペクトルの光を含む非常に広範囲のバンド幅に渡って光を射出する。この光源からの光は、身体の一部に入射する光のエネルギーをほぼ650nmないし1250nmの範囲に規制するフィルターを最初に通過する。好ましくは、このフィルターは身体の一部に入射する光のエネルギーをほぼ700nmないし1100nmの範囲に規制する。このように光を規制する理由は、指を加熱する光線を除くためであり、かくして比較的高強度のバルブを使用することを可能としている。高強度のバルブを使用することにより、測定をより迅速にすることができ、かくして、身体の一部が動いてしまう機会を最小にしている。このフィルターを通過した後、近赤外放射線はコリメータを通過する。このコリメータは、光を細い平行光線に収束するレンズである。この平行光線は、第2のレンズにより、受け体の入口ポートにフォーカスされる。前記受け体は、身体の一部、この場合は指を

受けるように形状になっている。光は、受け体と指を通り、指により散乱される。散乱された光のコリメートされた光線は第3のレンズにより集められ、スリットを通過して、第4のレンズに指向される。この第4のレンズは、この光を回折もしくはホログラフィック格子上にコリメートする。格子を通過した光は、この成分波長に分散され、レンズによりリニアアレイ検出器上にフォーカスされる。この結果、赤外線領域の光は、この検出器の長さに沿って進む。光はレンズよりもむしろ反射面により集められ得る。前記リニアアレイ検出器は、一連のダイオード（各ダイオードは1つの素子を示す）を有し、各素子に蓄積される電荷を測定するように電気的に走査される。この検出器はホト・ダイオード・アレイで構成され得る。電荷は、このアレイの各素子に入射した光の強度に比例し、かくして受け体内の組織から反射もしくは組織を通った各波長に対する光の強度が測定される。前記検出器はアナログ・デジタル変換器を介してマイクロプロセッサに接続されている。このマイクロプロセッサは、測定値を解析し、この結果決定された各濃度レベルを出力する。この結果は、ディスプレイに表示もしくは/及びプリンターにプリントされ得る。また、使用者によりキーボードで、例えば、測定される特別な成分を特定するように、装置を制御することができる。

透過率並びに/もしくは反射率が測定された後、測定値の逆数の対数、即ち、 $\log (1/T)$ 並びに $\log (1/R)$ が取られる。ここで、TとRは、夫々透過率と反

射率を示す。絶対値[即ち、 $\log (1/T)$ もしくは $\log (1/R)$] の計算のためには、身体の一部への入射光基準測定をする必要がある。これをするために、前記受け体に近赤外線を送りフォーカスさせるレンズが取り除かれる。このレンズが無くされた状態で、コリメートされた赤外線が受け体の入口ポート中に導かれる。身体の一部が無い状態の受け体を通る光は、身体の一部から集められた散乱光よりも何倍もの強度を有しているので、中間色フィルターが、前記リニアアレイ検出器への分散入射光の強度が前記検出器を飽和に駆動しないように、受け体の出口ポートに設けられる。前記レンズの除去と中間色フィルターの付加とは、これらを共通のシャフトに装着し、このシャフトをモータで回転させることにより行われる。

前記リニアアレイ検出器は、多数の、好ましくは256個の、素子を有し、各素子のリーク電流は少し異なる。このリーク電流を予め設定された積分時間で補償するために、リーク電流の影響を無くすることができるように光の存在していない状態での積分をなすことが必要である。これを達成するために、暗くした走査の間、光を遮光するためにスリットのすぐ後ろにシャッターが配置される。もし異なる積分時間が測定と基準走査とに使用されると、ダーク電流の測定を両積分時間に対してしなければならない。

検出器が、これらの種々の素子に入射する光の積分すると、各素子に入射光に比例した電荷を蓄積し始める。各素子に対する電荷の蓄積速度は素子への入射光の強度に比例する。こ

の素子への入射光の強度は身体の一部を通る光の散乱度に依存する。この散乱度が大きければ大きいほど、回折格子に、かくして検出器に光を通すコリメータに集められる光は少ない。散乱度を測定するために、所定の波長におけるアナログ・デジタル変換(ADC)値に対して十分に長い時間の積分が必要である。この所定の波長で、光ピーク値がアナログ・デジタル変換(ADC)値の特定の範囲内に入る。この積分は、任意のもしくは平均の積分時間で始めることにより行われる。もし光ピーク値が、選定された波長で検出器を飽和するような大きさであれば、ADC値は最大となり、この場合、積分時間は半分であり、他の測定が成される。ADC値が所定の範囲(例えば、16384の変換器の最大値に対して12000ないし14000、もしくは最大値のほぼ73%ないし85%)より小さい場合、このADC値を所定の範囲内にするために必要な積分時間を決定するような計算が行われる。かくして、測定が行われ、積分時間とADC値とは、この測定に対してメモリーに蓄積される。得られたADC値を積分時間(IT)で割り、この商の対数をとることにより、散乱量に非常に関連した値が得られる。この値、 $\log (ADC/IT)$ 、が増加した散乱補正として使用され得るか、分析成分を計算する場合の変数として導入され得る。

装置の波長並びに吸収校正のために、指が挿入される受け体を通るコリメートされた光線中にシャッターが挿入される。このシャッターは、フィルターの既知の吸収ピークが波長並びに吸収精度のために校正するのにルーチン化して使用でき

るように、校正フィルター（例えば、ジジウム）を位置付ける。

前記多色光源としては、水晶ハロゲンもしくはタングステンハロゲンランプが使用され得、DCパワー供給源のような安定化パワー源もしくはバッテリーにより駆動され得る。この光源の駆動の後に、走査検出器は、光が受け体を通り、選定された波長で一連測定をすることにより検出器で測定されるように、読み取られる。この波長での測定は、増加したブレチモグラフの値に感度がある。即ち、光路長並びにハート圧力パルス測定に感ずる。マイクロプロセッサ制御は、検出されたパルスが生じ、受け体を通過した後の光に対する測定がなされた後にのみリニアアレイ検出器の走査を増長する。この走査は、他のパルスが選定された波長で検出されたときに停止される。即ち、測定は、人の指、耳もしくは他の部分の血圧が一定レベルにあるときにのみ、行われる。かくして、光が通る組織の光路長は均一となる。

他の変形例においては、装置は対称物のパルスには無関係に測定することができる。マイクロプロセッサは、パルス間で行われた測定を選定し、選定された測定での濃度レベルの計算を基礎とするようにコンピュータのソフトウェアにより制御され得る。さらに他の変形例において、結果が基礎である測定をパルスが出ている間することが可能である。

前記パルスに関連して、パルス間と同様に前記パルスのピークでデータを集めることが可能である。この方法で、2つの測定値間の相違は、血液成分のみに起因する吸収で有る。

回折格子（ホログラフィック回折格子が好ましい）は、集められた光のスペクトルを走査検出器に空間的に広げるのに使用される。この走査リニアアレイ検出器は、好ましくは256個の素子のリニアアレイで有る。検出器は身体の部分に指向されるほとんど全ての波長の光を、小さい強度で集める。

この装置のノイズレベルは、検出器で複数回測定し、これらを平均化する多数走査技術により減じられる。例えば、検出器は鼓動間で1秒当たり200もしくは300回入射する全スペクトルを走査し、これらの平均をとる。検出器と読取り回数により使用される平均化技術に依存して、読取りは通常2秒以内に得られる。この装置は、受け体内のサンプルの1つの成分のみの、もしくは同じ平均化されたスペクトルとから得られる複数の成分の、濃度を決定するように使用され得る。もちろん、測定される成分の数が増えるのに従って、ディスプレイ並びに／もしくはプリントする時間は、コンピュータ処理のために増加する。しかし、増加する時間は2秒以下である。測定するために時間（多数の繰り返しで同時に幾つかの異なる波長で、そして結果を平均化することにより）は、通常はほぼ3秒であり、そして常に5秒を越えることはない。この時間は、繰り返し数と、分析する成分数とに依存する。迅速に測定することは、子供を検査する場合には、指を測定時間固定しておくのに困難な場合があるので、有効である。

図2は前記装置と等価の2重光線装置の基本的な要素を示

このパルスは、たとえば、ブレチモグラフィック血圧計、ソノグラム、もしくはエレクトロカーディオグラムのような種々の手段を使用することにより検出される。

前記受け体は、外からの光を減じることができる手段を有する。例えば、指が光が通る身体の一部である場合、受け体は指の形状よりも大きい、これと相似した傾斜形状を有する。この受け体から外部光を減じるための手段は、受け体の入口の内面を囲む可撓性のリングである。指が挿入されたときに、可撓性のリング指の周りにシールを形成する。受け体内の面を含む装置内の全ての面は透光を最小にするように非反射となっている。

光ファイバーが、光源からの光を身体の一部に導き、コリメータを通る方向に対して身体の一部からの分散光を回折格子並びに検出器に集めるように受け体に使用され得る。

また、この測定値（即ち、逆数の対数の）の二次導関数は、光路長の変化により生じるいかなる変化をも減じるために使用され得る。装置の使用にさいして、種々の使用者は、テストされる人に依存した異なる形状、色、皮膚の厚さの指を有している、異なる度合いの散乱が生じる。この散乱度は、指を通る光の異なる有効光路長を生じる。これら異なる光路長、かくして異なる吸収の影響は二次導関数を利用することにより最小にすることができる。この二次導関数の計算の使用は、異なる光路長もしくは吸収水バンドによる基本線のシフトを最小にし、さらに分析される混合物の異なる成分の重量した吸収ピークを分離するのを促進する。

す。

この2重光線装置のための光学装置における幾つかの重要な相違は以下の通りである。

1) 基準光線は4つの反射で伝達の面を使用して指受け体の周囲に導かれる。4つの面で反射される光の光量は、単一光線装置の中間色フィルターにより生じる減衰に等しくなるように減じられる。基準光線のためのコリメートされた光を発生させるために、付加のレンズが、指受け体にフォーカスされる光をコリメートするために挿入されている。この配設は、単一光線装置で要求されているようなフォーカスレンズを移動させる必要をなくしている。2重光線装置において、唯一の移動部分は次の3つのシャッターである。即ち、a) 測定並びに基準走査を選定するための二重シャッター、b) ダーク走査の間、光を阻止するシャッター、そしてc) 波長並びに吸収校正の間、校正フィルターを挿入するためのシャッター、である。

2重光線装置の効果は、基準走査が受け体から指を外さないでできることである。この2重光線装置の動作は、以下の2つの重要な効果が2重光線装置から達成される以外は、単一光線装置と実質的に同じである。

1) 連続した測定が可能である。

2) 装置でドリフトが生じた場合、測定並びに基準走査のシーケンスをつり合わせるによりオフセットできる。例えば、測定、基準、及び測定並びに基準走査は、これらを一括に平均化したときに、走査時間全体に渡って生じるリニア

ードラフトを除去する。

両装置にとって、血液のグリコースが算定された校正の式が、これらの血液のグリコースのための実際の試験測定結果に対する多くの実験のスペクトルデータの確定された適用から導かれた。スペクトルデータの最適適用が、測定するように望まれる各成分のための測定口径を導くのに両されている間、最良の適用の1つのタイプは最小平方根の最良適用である。校正の結果は対称物の独立したサンプルのためのスペクトルデータを使用して互いに有効化された。吸収のための特別の波長は、予期する標準エラー（相互有効化：cross-validation）を最小にするように選ばれた。このようにして生じた式は以下の通りである。

$$Y = K_0 + K_1(A_1) + K_2(A_1) \dots + K_n(A_1)$$

ここで、Yはグリコースの濃度、 K_0 、 K_1 、 $K_2 \dots$ K_n はn波長のための定数、そして A_i は、 K_n 定数に相当するナノメートル（nm）でのi番目の波長に対する吸収率の二次導関数もしくは吸収率である。

定数 K_0 、 K_1 、 K_2 並びに K_n は、光学系並びに検出器を含む設備に依存し、各装置のデザインに対して個々に決定されなければならない。

得られた結果は、使用者の指、即ち、サンプルの温度で変化する。かくして、この装置は、サンプルの温度がスペクトルサンプリングのときに迅速に測定され得るような温度センサーを有する。この温度センサーは、代表的には、小型のサーモカップルである。かくしてコンピュータのソフトウェア

グリコソリット・ヘモクロビン、 Ca^{++} 、 K^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^- 、ケトン・ボディ、脂質、脂肪、尿酸、アミノ酸、脂肪酸、並びに血液の酸素レベル等の人体の血液もしくは組織内でみられる他の種々の成分を測定するために使用され得る。グリコースのレベルを決定するための装置はポケットに入る程度の大きさであり、安全で不慣れな者に使用されても正確であり、痛みが少なく、そして既知の侵襲性技術よりもより便利である。同様のことがコレステロールのレベルを測定する装置に対しても言える。既知のようにアルコールのレベルは、血液のサンプルを取るか息のサンプルを取るかすることにより、現在では測定される。使用されている息の分析装置は高価であり、また、所定の使い捨てパーツが公衆衛生のために使用されなければならないか、測定の一部として化学的に処理される。本発明の装置においては、アルコールのレベルは、このレベルが測定される人による積極的な関与なしで迅速かつ容易に測定され得る。この装置は、測定される人が知らないときでさえも使用され得る。現在、スポーツ医学の分野で、筋肉に存在する乳酸塩のレベルを測定するのは生検法並びに血液テストが必要とされている。運動家が練習のためにトレーニングをするときに、生検法は筋肉にダメージが生じるので、不可能である。本発明の装置においては、乳酸塩レベルは非侵襲性で決定され得る。

二次導関数は、分析に利用できるスペクトルを通して多数の波長でとられているので、種々の成分を同時に識別できる。例えば、従来技術では問題であったアルコールとグリコース

は、温度によるスペクトルの変位をマイクロプロセッサにより補償できるように使用され得る。結果を得ることが遅れないように、温度センサーは、約100ミリ秒の応答時間を有する。

走査検出器は、この幅の間で回折格子から分散したスペクトルを受け取るように配置されたホトダイオードアレイである。このマイクロプロセッサは、ソフトウェアにより、走査検出器を走査し、吸収スペクトルとスペクトルの二次導関数を計算するように設定されている。このマイクロプロセッサは、複数の測定された波長のための吸収率並びに二次導関数値を使用して測定される特別の成分の濃度を計算できる。各ケースで使用される校正式は、測定される分析値により決定される。

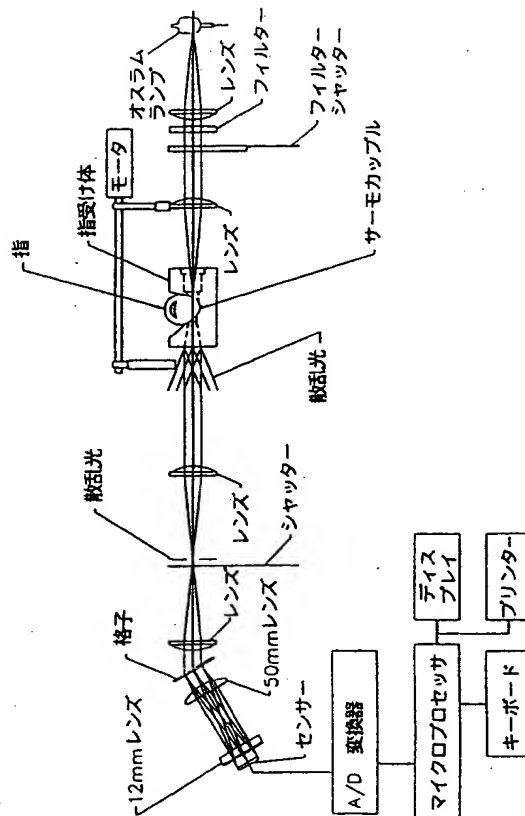
マイクロプロセッサは、1ないし2秒で、100スペクトルを集めることができ、そして、平均化した結果の二次変位を即座に計算することができる。好ましくは、結果は使用者に対してデジタル的にディスプレイされる。また、マイクロプロセッサのメモリー容量を使用することにより、使用者は、過去の結果と最も最近の結果とを比較することにより、モニターすることができる。グリコースの測定のために、糖尿病患者にさらにインシュリンの投薬が必要かどうかを決定するために、糖尿病患者に非常な助けとなる。

上記例は測定するグリコースの濃度に主として関連しているけれど、この装置は、例えばコレステロール、アルコール、乳酸塩、二酸化炭素、窒素、コチゾン、クレアチン、

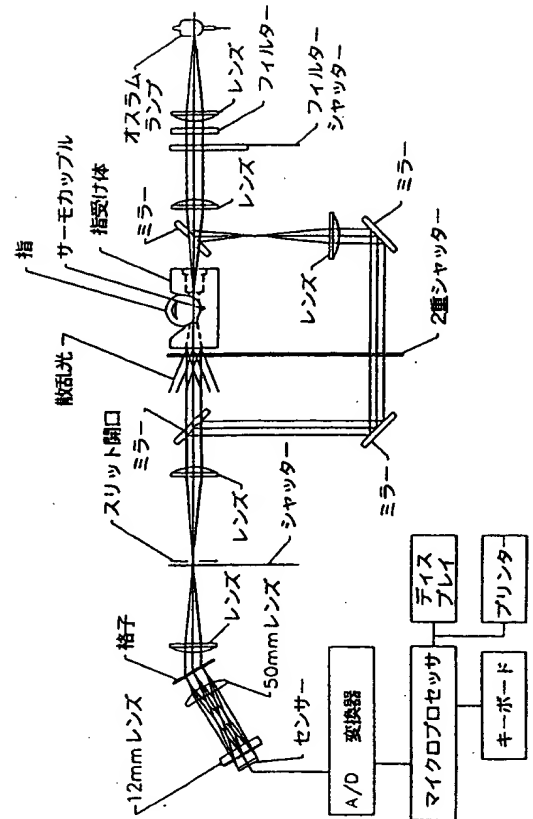
とを識別することができる。

本発明の装置は1つの成分を測定するように設計されているが、複数の成分を同時に測定するように設計することも可能である。実際、本発明の装置は、患者もしくは動物の血液を試験官にとった後に医科もしくは病院の試験室で代表的に測定される10ないし40もしくはこれ以上の成分を測定するために適用できる。さらに、この多重成分測定は果たされ、この結果は従来の技術のように数日もしくは数週間得られるのではなく医者のおフィスで数秒でディスプレイされる。

【図1】



【図2】



補正書の翻訳文提出書(特許法第184条の8)

平成6年8月29日

特許庁長官 高島 章 殿

1. 国際出願番号

PCT/CA92/00091

2. 発明の名称

血液もしくは組織の各種成分の濃度を決定するための非侵襲性装置並びに方法

3. 特許出願人

氏名 キャデル、テオドル・イー

4. 代理人

住所 東京都千代田区益が岡3丁目7番2号
鈴葉内外閣特許事務所内
〒100 電話03(3502)3181 (大代表)
氏名 (5847) 井 理 士 鈴 江 武 彦
(ほか3名)

特許
代理人
印
理士
井

5. 補正の提出年月日

1994年2月18日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



明 細 書

血液もしくは組織の各種成分の濃度を決定する
ための非侵襲性装置並びに方法

発明の背景

本発明は、光スペクトルの近赤外線領域の光を使用した、人間もしくは動物の血液成分の濃度レベルを連続的にモニターし測定するための方法並びに非侵襲性の装置に関し、特に、人体内の血液成分を連続的に、もしくは要求に応じてモニターするのに適した装置に関する。

従来の説明

患者の血液成分の濃度を非侵襲的にモニターするための装置は知られている。通常、センサーが、人体が発せられるガス内の成分の濃度、汗に含まれる成分の濃度、もしくは、涙、唾液、尿のサンプルのような人体内の流体に含まれる成分を体外で測定するために使用されている。また、代わって、血液成分は、耳たぶのような患者の身体の一部を通ず放射線を使用して測定されている。

しかし、従来の幾つかの放射線測定装置は単一の波長のみの光を射出する放射線源を有し、かくして実際の使用に対して正確もしくは広く適用可能ではない。

他の従来の装置(例えば、パルス・オキシメトリー)は複数の光源をもっているものもあるが、測定波長は限られた数

(例えば、3つ)のみである。

米国のロビンソン特許No. 4, 975, 581号には、テストサンプルを通過した後の光が、それぞれが特有の透過波長を有する複数の光フィルターを通過してコレクターと光学的にカップリングする広範囲のバンドのランプを使用した非侵襲性の装置が開示されている。このロビンソン特許は光源で幾つかの波長の光を使用することを示しているけれど、制限された数の波長の光が集められ、これら集められた波長の光のみが実際に異なる吸収を示す。このロビンソンにおいては、異なる大きさの指は異なる光路長を有している。

従来の幾つかの装置(例えば、米国のローセンタル特許No. 4, 286, 327号)は、透過波長光の範囲の強度変化と、強度分布との両者を測定する必要がある。さらに、幾つかの従来の装置は、連続的に高くなるもしくは低くなる波長で連続した測定をするように制御される。

また、従来の幾つかの装置は、他の患者の耳たぶと比較して本患者の耳たぶ(もしくは他の部分)の厚さの変化、もしくは患者の耳たぶ(もしくは他の部分)のサイズの変化、かくして、耳たぶ(もしくは他の部分)を流れる血液のパルスによる流通路の長さを考慮してしていない。

また、従来の幾つかの装置は、患者相互の耳たぶ(もしくは他の部分)の温度変化、もしくは長時間の測定による患者の変動を考慮していない。

従来の幾つかの装置は、器具の光路に関連した身体の部分の配置の安定性の問題まで言及していない。測定操作の間に

指中の血液の自由な循環が可能のように、入口地点と出口地点との間の物理的距離を制御することが同様に重要である。

測定された身体の一部に入る光は、代表的には異なる個体で変化する度合いに、また同じ個体で異なる時間で異なる度合いで散乱される。このような散乱に対しては許容範囲をとる必要がある。身体の一部に近接して配置される単一の検出器に基礎をなす器具はこの部分で跳ね返る光の一部のみを測定する。測定されない部分は、吸収による部分的ロス、並びに散乱による部分的ロスである。散乱による部分的ロスはカウントされず、この結果、吸収によりカウントされる光の部分を見積もるときにエラーを生じる。検出器が測定される身体部分から離れるのに従って、個々の測定がなされない限り散乱によるエラーが大きくなる。

バナーズ等による米国特許No. 5, 070, 874号には、患者の血液中のグリコースの量を決定するための非侵襲性方法並びに装置の開示がある。バイレン等による出願WO91/01678には非侵襲的に酸素を測定するオキシメータの開示がある。ドuggラスによる米国特許No. 4, 013, 832号には固体イメージモジュレータの開示がある。チュング等によるEPC出願EPA-0262779号には温度センサーを使用したオキシメータの開示がある。グロウイングによるEPC出願EPA-0282234号には、信号/ノイズ比を改良するために鼓動に関連して読むことができるオプトアコースティック・スペクトルトコープを使用することによりサンプル内の物質の濃度を検出並びに測定する

ための方法並びに装置の開示がある。

既知の装置は、患者による血液成分濃度レベルの実際の測定に使用されるのに十分に正確ではなかったり、1つの成分のみの測定のために設計されて異なる成分のための測定には物理的に変更をしたり、測定結果を得るためには非常に長い時間を要したり、容易に使用できる形態にすることができなかつたり、同時に2つ以上の結果となる測定をすることができなかつたり、正確な結果を得るために十分な波長で測定結果を集めることができなかったり、結果を平均化することができなかつたり、広範囲に変化する特性の患者に使用されたときに十分な結果が得られなかつたりする。明らかに、もし装置が不正確な読取りをした場合には、例えば、インシュリン配薬のための投薬量を計算するために装置を使用する患者にとって悲惨な結果となる。非侵襲性の装置の基本的な要求は、広範囲に変化する特性の患者に対して正確かつ信頼性のある結果を生じ、この結果侵襲性技術を取り換えることができることである。従来の装置はこの要求を満たしていない。

もちろん、血液成分の測定の侵襲性技術は、一般的に使用されている。これら技術は、操作のためには苦痛をとめない、ときとして危険であり、高価となる。通常の処理は、血管から血液サンプルを得、そして各成分を個々に測定する複数の科学的処方を使用して、このサンプル病院でテストすることである。代わって、ホームグリコース・テストが、酵素に基礎をなす半透膜テスト片上に滴下され、所定の時間でインシュリン配薬と反応され得る指刺しを使用する。そして、この

結果の可視色は標準カラーチャートと比較されるか、より正確で明瞭な分光技術により(例えば、反射率が)測定される。しかし、この技術の使用は感染の恐れがあり、ときには、これら侵襲性技術を使用したときには発疹ができる。

発明の要約

本発明の目的は、侵襲性技術と比べて高精度で好ましい結果を短時間で得ることのできる、1つの特別な成分の濃度レベルをモニターもしくは測定するため、または同時に幾つかの異なる成分の測定のための非侵襲性装置を提供することである。

人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性の装置は、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を具備する。この光はフィルターを通過して約650nmないし1250nmの領域に規制される。前記光源は安定化パワー源により駆動され、前記装置は生き物の一部が接触するような形状の受け体を具備する。この受け体は外部光の侵入を防ぐ手段と、光源からの光のための入口と出口とを有する。これら入口と出口との間の距離は一定である。前記受け体は、前記生き物の一部が受け体と接触するように適当に置かれたときに、前記光源が駆動され、幾つかの異なる波長で前記領域内の光源からの光が同時に前記生き物の一部に指向されるように、光源に対して配置されている。前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記領域内の光の前記波

長のほぼ全部を同時に集めるための手段が設けられている。この集められた光を、夫々成分波長に分散させる手段が設けられている。幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段が設けられている。少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進する手段が設けられている。さらに、前記少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得る手段が設けられている。

人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性的方法において、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を使用し、この光をフィルターを通して約650nmないし1250nmの領域に規制している。この方法は、幾つかの異なる波長で前記領域内の光を同時に前記生き物の一部に指向し、前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集め、この集められた光を格子にコリメートさせ、この光をリニアアレイ検出器に分散し、この検出器は、幾つかの異なる波長で近赤外線領域の集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定し、リニアアレイ検出器を走査し、測定値をマイクロプロセッサに供給し、基準測定値セットをとり、少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進するように測定値を変換し、前記血液もしくは組織の少なくとも1

つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得る手段を特徴としている。

図面の説明

本発明の好ましい実施例を示す図において、

図1は、血液成分の濃度レベルを非侵襲的にモニターするための単一光線装置の基本的構成を示す概略図、そして

図2は、血液成分の濃度レベルを非侵襲的にモニターするための2重光線装置の基本的構成を示す概略図である。

好ましい実施例の説明

電磁スペクトルの近赤外線領域は、一般に650nmないし2700nmのスペクトル領域と考えられている。この領域で観察される吸収バンドは、主として基本赤外線バンドの組合わせとオバートンバンド(倍音帯)とである。この強度は、代表的には基本赤外線バンドの強度の10分の1以下と非常に弱いけれども、これらバンドはスペクトル領域のうちほとんど全ての化学的種が有する特有の吸収バンドであるから、分析には適していると考えられている。近赤外線領域は、人間の組織において、組織を通る放射線の貫通量が正確な定量分析に十分な入射放射線の吸収減衰特性を有しているため、生診断に特に適している。

図1に示すように、血液成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性単一光線装置は、多色光の光源を有する。この光源は、近赤外線スペクトルの光を含む非常に広範囲のバンド

幅に渡って光を射出する。この光源からの光は、身体の一部に入射する光のエネルギーをほぼ650nmないし1250nmの範囲に規制するフィルターを最初に通過する。好ましくは、このフィルターは身体の一部に入射する光のエネルギーをほぼ700nmないし1100nmの範囲に規制する。このように光を規制する理由は、指を加熱する光線を除くためであり、かくして比較的高強度のバルブを使用することを可能としている。高強度のバルブを使用することにより、測定をより迅速にすることができ、かくして、身体の一部が動いてしまう機会を最小にしている。このフィルターを通過した後、近赤外放射線はコリメータを通過する。このコリメータは、光を細い平行光線に収束するレンズである。この平行光線は、第2のレンズにより、受け体の入口ポートにフォーカスされる。前記受け体は、身体の一部、この場合は指を受けるような形状になっている。光は、受け体と指を通り、指により散乱される。この受け体は入口と出口とを有している。これら入口と出口は、身体の一部が入口と出口とをカバーするように互に関連して配置されている。散乱された光のコリメートされた光線は第3のレンズにより集められ、スリットを通過して、第4のレンズに指向される。この第4のレンズは、この光を回折もしくはホログラフィック格子上にコリメートする。格子を通過した光は、これの成分波長に分散され、レンズによりリニアアレイ検出器上にフォーカスされる。この結果、赤外線領域の光は、この検出器の長さに沿って進む。光はレンズよりもむしろ反射面により集められ得る。

前記リニアアレイ検出器は、一連のダイオード(各ダイオードは1つの素子を示す)を有し、各素子に蓄積される電荷を測定するように電気的に走査される。この検出器はホト・ダイオード・アレイで構成され得る。電荷は、このアレイの各素子に入射した光の強度に比例し、かくして受け体内の組織から反射もしくは組織を通った各波長に対する光の強度が測定される。前記検出器はアナログ・デジタル変換器を介してマイクロプロセッサに接続されている。このマイクロプロセッサは、測定値を解析し、この結果決定された各濃度レベルを出力する。この結果は、ディスプレイに表示もしくは/及びプリンターにプリントされ得る。また、使用者によりキーボードで、例えば、測定される特別な成分を特定するように、装置を制御することができる。

透過率並びに/もしくは反射率が測定された後、測定値の逆数の対数、即ち、 $\log(1/T)$ 並びに $\log(1/R)$ が取られる。ここで、TとRは、夫々透過率と反

1. 人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性の装置において、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を具備し、この光はフィルターを通して約650nmないし1250nmの領域に規制され、前記光源は安定化パワー源により駆動され、前記装置は生き物の一部が接触するようにして置かれるような形状の受け体を具備し、この受け体は外部光の侵入を防ぐ手段と、光源からの光のための、互いに一定間隔離開した入口と出口とを有し、前記生き物の一部が受け体と接触するように適当に置かれたときに、前記光源が駆動され、幾つかの異なる波長で前記領域内の光源からの光が同時に前記生き物の一部に指向されるように光源に対して配置され、これら入口と出口とは前記一部が入口と出口とをカバーするように互に関連して配置され、前記装置は、前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集めるための手段と、この集められた光を、光の成分波長に分散させる手段と、幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段と、少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進する手段と、前記少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得る手段とを具備することを特徴とする。

この装置により得られるスペクトルデータを適合させることにより導かれる請求項1の装置。

3. 前記他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進する手段は、集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方の反対の対数とをとり、さらにこの反対の対数の二次導関数をとる請求項2の装置。

4. 前記集める手段は、アナログ-デジタル変換器に接続されたリニアアレイ検出器であり、この検出器は時がたつに従って電荷を蓄積し、この電荷は変換器への出力により測定され、前記測定するための手段は前記電荷が所定の範囲に蓄積されたときに測定を果たし、この所定の範囲はアナログ-デジタル変換器にとっての最大値に近い請求項2の装置。

5. 前記フィルターは約700nmないし1100nmの範囲に光を制限する請求項1、3もしくは4の装置。

6. 前記幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段は、リニアアレイ検出器とマイクロプロセッサとであり、このリニアアレイ検出器は分散された光が前記一部に指向され、集められた後に前記分散された光を受光し、前記マイクロプロセッサはリニアアレイ検出器に走査を果たさせ、前記検出器はマイクロプロセッサに測定を果たすために接続されている請求項1、3もしくは4の装置。

7. 前記集められた光を光の成分波長に分散させる手段は格子である請求項1、3もしくは4の装置。

8. 前記受け体と接触するように置かれた生き物の一部内

のバルスを検出するための手段と、結果が基礎とされる全ての測定がバルス間をとるように、次のバルスの前にこれが続くバルスの測定を使用するように装置を制御する手段とを具備する請求項1、3もしくは4の装置。

9. 前記受け体と接触するように置かれた生き物の一部内のバルスを検出するための手段と、結果が基礎とされる全ての測定がバルスが出ている間にとるように、バルスが出ている間に果たされる測定を使用するように装置を制御する手段とを具備する請求項1、3もしくは4の装置。

10. 前記受け体近くに位置する生き物の一部の温度を測定するし、この温度変化に基づいて測定を調節する手段を具備する請求項2の装置。

11. 前記生き物の一部は受け体の中に配置され、測定される光はこの一部を透過する請求項1、3もしくは4の装置。

12. 前記リニアアレイ検出器は256個の素子を有する請求項4の装置。

13. 前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で光を集めるための手段は複数のレンズである請求項1、3もしくは4の装置。

14. プレシスモグラフィック血圧をモニターしてバルスを検出する手段を具備する請求項1、3もしくは4の装置。

15. ソノグラムでバルスを検出する手段を具備する請求項4の装置。

16. エレクトロカーディオグラムでバルスを検出する手段を具備する請求項1、3もしくは4の装置。

17. 前記多色光源からの光が前記受け体を通る前に通るように多色光源と受け体の間に配置されたコリメータを具備する請求項1、3もしくは4の装置。

18. 前記一部に指向された後の光を集める前記手段はレンズであり、このレンズはこの光をスリットにフォーカスするように向けられまた整形されており、この光はスリットを通過して第2のレンズに達して回折格子にコリメートされ、また前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段はリニアアレイ検出器であり、この検出器は測定を果たすマイクロプロセッサに供給され、コンピュータのソフトウェアにより前記測定値を変換するように制御され、前記混合物の少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、その結果を供給する請求項1、3もしくは4の装置。

19. 前記集める手段は、アナログデジタル変換器に接続されたリニア検出器であり、この検出器は時がたつに従って電荷を蓄積し、この電荷は変換器への出力により測定され、前記測定するための手段は前記電荷が所定の範囲に蓄積されたときに測定を果たし、この所定の範囲はアナログデジタル変換器にとっての最大値に近い請求項3の装置。

20. 前記測定は、前記電荷が変換器の最大値の約73%ないし85%になったときに行われる請求項4もしくは19の装置。

21. 前記幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段は、リニアアレイ検出器とマイクロプロセッサとであり、そして、

格子であり、光は、光の発散されたスペクトルをその長さに渡って通るように配置されたホトダイオードアレイにより格子から集められる請求項25の装置。

28. 前記温度センサーは、約100ミリ秒の早い応答時間に設計されたサーモカップルであり、温度によるスペクトルの変位を補償するマイクロプロセッサを具備する請求項10の装置。

29. 幾つかの異なる波長で前記集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定するための手段はリニアアレイ検出器とマイクロプロセッサであり、そして、マイクロプロセッサの速度と一緒に幾つかの波長の同時の測定は、測定するための時間に起因し、分析される成分の数に依存して3ないし5分の範囲の結果を受ける請求項1、3もしくは4の装置。

30. 少なくとも2つの成分の各々のための計算式を使用することにより少なくとも2つの成分の検出を助長するように測定値を変換する手段を具備する請求項1、3もしくは4の装置。

31. 人間や動物のような生き物の血液もしくは組織の成分の濃度レベルを測定するための非侵襲性的方法において、近赤外線領域の広範囲のスペクトルの光を射出する多色光源を使用し、この光をフィルターを通過して約650nmないし1250nmの領域に規制し、幾つかの異なる波長で前記領域内の光を同時に前記生き物の一部に指向し、前記光が前記生き物の一部に指向された後に幾つかの異なる波長で前記

走査技術により装置内のノイズレベルを減じるための手段を具備し、このリニアアレイ検出器は約8ないし64回の繰り返し範囲に対して1秒当たり全スペクトルを走査し、そしてこの結果をマイクロプロセッサが平均化する請求項1、2もしくは3の装置。

22. 光ファイバーが光を前記一部に指向し、この光がこの一部に指向された後に光を集めるように使用されている請求項1、3もしくは4の装置。

23. 前記幾つかの異なる波長で光を集める手段は、複数の反射面である請求項1、3もしくは4の装置。

24. 前記集められた光を光の成分波長に分散させる手段はホログラフィック回折格子である請求項1、3もしくは4の装置。

25. 前記受け体は、一部が受け体と接触した状態で基準測定ができるように2重光線を受ける請求項1、3もしくは4の装置。

26. 測定され成分の濃度レベルは、コレステロール、アルコール、乳酸塩、二酸化炭素、窒素、コーチゾン、クレアチン、グリコソリット・ヘモクロビン、 Ca^{++} 、 K^+Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^- 、ケトン・ボディ、脂質、脂肪、尿素、アミノ酸、脂肪酸、並びに血液の酸素レベルのグループから、これに限定されることはないが、選定される請求項1、3もしくは4の装置。

27. 前記リニアアレイ検出器はホトダイオードアレイであり、前記集められた光を光の成分波長に分散させる手段は

領域内の光の前記波長のほぼ全部を同時に集め、この集められた光を格子にコリメートさせ、この光をリニアアレイ検出器に分散し、この検出器は、幾つかの異なる波長で近赤外線領域の集められた光の透過率と反射率の少なくとも一方を測定し、リニアアレイ検出器を走査し、測定値をマイクロプロセッサに供給し、基準測定値セットをとり、少なくとも1つの成分のための計算式を使用することにより他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進するように測定値を変換し、前記血液もしくは組織の少なくとも1つの成分の濃度レベルを決定し、決定された各濃度レベルの結果を得ることを特徴とする。

32. 前記他の成分から少なくとも1つの成分の検出を促進するように変換する測定は、透過率と反射率の少なくとも一方の反対の対数を取り、さらにこの反対の対数の二次導関数をとる測定である請求項31の方法。

33. 前記検出器に接続されたアナログデジタル変換器を具備し、前記検出器は時がたつに従って電荷を蓄積し、この電荷は変換器への出力により測定され、そして、前記電荷が、変換器の最大値の約75%所定の範囲に蓄積されたときに測定を果たす工程をさらに具備する請求項31の方法。

34. 同時に得られる実際の測定レベルに装置を使用して得られるスペクトルデータを適合させることにより計算式を導く工程を具備する請求項31、32もしくは33の方法。

35. 前記検出器にはアナログデジタル変換器が接続されており、またこの検出器は時がたつに従って電荷を蓄積

ALL DOCUMENTS REFERENCED TO BE RELEVANT		CONTINUED FROM THE PREVIOUS PAGE(S)	PCT/CA 92/00091
Category *	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passage		Reference to Other Pts.
A	EP,A,0 282 234 (E. H. DOMLING) 14 September 1988 see column 3, line 44 - column 4, line 47 see column 9, line 28 - column 10, line 8		1,2,5,6, 8-11,15, 22,28, 29,37-41
A	EP,A,0 262 779 (PHYSIO-CONTROL CORPORATION) 6 April 1988 see abstract		10,28
A	WO,A,8 902 718 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 6 April 1989 see claims 1-4		7,18,24, 27
A	EP,A,0 335 357 (HELLCOR INCORPORATED) 4 October 1989 see page 6, line 6 - line 17		14,16,40
A	US,A,4 813 832 (H. D. GRAHAM) 22 March 1977 see column 2, line 23 - line 28 see column 3, line 47 - line 57		4,19,20, 33,35,36

This report lists the patent family members relating to EP patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The numbers are as published in the European Patent Office (EPO) file on.
The European Patent Office is in no way liable for data published which are merely given for the purpose of information. 07/10/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A-5070874	10-12-91	None	
WO-A-9101678	21-02-91	EP-A- 0484442 GB-A- 2235288	13-05-92 27-02-91
EP-A-0282234	14-09-88	JP-A- 63247652	14-10-88
EP-A-0262779	06-04-88	US-A- 4913150 AU-B- 609411 AU-A- 7716887 JP-T- 1500495 WO-A- 8801150	03-04-90 02-05-91 25-02-88 23-02-89 25-02-88
WO-A-8902718	06-04-89	EP-A- 0380586 JP-T- 3500373	08-08-90 31-01-91
EP-A-0335357	04-10-89	US-A- 4911167 JP-A- 2045041 US-A- 4934372	27-03-90 15-02-90 19-06-90
US-A-4013832	22-03-77	None	

See Patent 1000

For more details about this patent, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/92